

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Brimonidin-AL 2 mg/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 2 mg Brimonidin[(R,R)-tartrat], entsprechend 1,32 mg Brimonidin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Brimonidin-AL enthält 0,05 mg Benzalkoniumchlorid pro 1 ml Lösung.

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,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, 2-mal täglich 1 Tropfen Brimonidin-AL mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden in das betroffene Auge bzw. die betroffenen Augen 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 abzudrücken (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

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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 nachgewiesen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- Neugeborene und Kleinkinder (unter 2 Jahren) (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

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

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.

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 Koronarsuffizienz, 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.

Sonstige Bestandteile

Benzalkoniumchlorid kann von weichen Kontaktlinsen aufgenommen werden und kann zur Verfärbung der Kontaktlinsen führen. Kontaktlinsen sind vor der Anwendung zu entfernen und frühestens 15 Minuten nach der Anwendung wieder einzusetzen. Benzalkoniumchlorid kann Reizungen am Auge hervorrufen, insbesondere bei trockenen Augen oder Erkrankungen der Hornhaut.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Brimonidin ist kontraindiziert bei Patienten, die eine Therapie mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern 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

den 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 Digitalisglykosiden mit Brimonidin ist Vorsicht geboten.

Vorsicht ist geboten bei Erstverabreichung (oder Dosierungsänderung) eines gleichzeitig systemisch angewendeten 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

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 potenzielle 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 Hyper-

ämie und ein Gefühl des Brennens/Ste-
chens, die bei 22–25% der Patienten auf-
treten. In der Regel sind diese Nebenwirkun-
gen vorübergehend und im Allgemeinen
nicht so schwerwiegend, dass sie eine Un-
terbrechung 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 Be-
schwerden nach 3–9 Monaten auf.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden
die Nebenwirkungen nach abnehmendem
Schweregrad angegeben. Bei den Häufig-
keitsangaben zu Nebenwirkungen werden
folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Ein-
zelfälle

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der
verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen/Arrhythmien
(einschließlich Bradykardie und Tachykar-
die).

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen, Somnolenz.

Häufig: Schwindel, Störungen des Ge-
schmacksempfindens.

Sehr selten: Synkopen.

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Augenreizungen, einschließlich
allergischer Reaktionen (Hyperämie, Bren-
nen und Stechen, Juckreiz, Fremdkörperge-
fühl, Bindehautfollikel), verschwommenes
Sehen, allergische Blepharitis, allergische
Blepharokonjunktivitis, allergische Konjunktivitis,
okulare allergische Reaktion und folli-
kuläre Konjunktivitis.

Häufig: Lokale Reizungen (Lidhyperämie
und Ödem, Blepharitis, Bindehautödem
und -absonderungen, Augenschmerzen
und tränendes Auge), Photophobie, Horn-
hauterosionen und -verfärbungen, trockenes
Auge, Bindehautblässe, Sehstörungen, Kon-
junktivitis.

Sehr selten: Iritis, Miosis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Häufig: Symptome der oberen Atemwege.

Gelegentlich: Trockene Nase.

Selten: Dyspnoe.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Mundtrockenheit.

Häufig: Gastrointestinale Symptome.

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie, Hypotonie.

Allgemeine Erkrankungen und Be- schwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fatigue.

Häufig: Asthenie.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Systemische allergische
Reaktionen.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Depression.

Sehr selten: Insomnie.

Nach Markteinführung traten bei der Anwen-
dung von Brimonidin in der klinischen Praxis
folgende Nebenwirkungen auf. Da diese
Nebenwirkungen von einer Population un-
bekannter Größe freiwillig gemeldet werden,
können keine Abschätzungen der Häufigkei-
ten erfolgen.

Augenerkrankungen

Nicht bekannt: Iridozyklitis (Uveitis anterior),
Augenlidjucken.

Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes

Nicht bekannt: Hautreaktionen einschließlich
Erythem, Gesichtssödem, Pruritus, Hautaus-
schlag und Vasodilatation.

In Fällen, in denen Brimonidin Teil einer
medikamentösen Therapie eines kongenita-
len Glaukoms war, wurden bei mit Brimoni-
din behandelten Neugeborenen und Klein-
kindern Symptome einer Brimonidin-Über-
dosierung wie Bewusstseinsverlust, Lethar-
gie, Somnolenz, Hypotonie, Tonusverminde-
rung, Bradykardie, Hypothermie, Zyanose,
Blässe, Atemdepression und Apnoe be-
schrieben (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 behan-
delt wurde, wurde unter Brimonidin als Zu-
satztherapie eine hohe Prävalenz von Som-
nolenz (55%) beschrieben. Diese Somno-
lenz war bei 8% der Kinder schwer ausge-
prägt und führte bei 13% zu einem Behand-
lungsabbruch. Die Inzidenz einer Somno-
lenz 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 Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-
kungen nach der Zulassung ist von großer
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-
liche 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ophthalmologische Überdosierung (bei Er- wachsenen)

Bei den eingegangenen Meldungen ent-
sprachen die berichteten Ereignisse im All-
gemeinen denen, die bereits als uner-
wünschte Wirkungen gelistet sind.

Systemische Überdosierung bei versehent- licher Einnahme (bei Erwachsenen)

Es liegen nur sehr begrenzte Informationen
bezüglich einer versehentlichen Einnahme
von Brimonidin bei Erwachsenen vor. Als
einzige unerwünschte Wirkung wurde bis-
lang eine Hypotonie berichtet. Es wurde

berichtet, dass der hypotensiven Episode
eine Rebound-Hypertonie folgte.

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

Im Zusammenhang mit oralen Überdosie-
rungen von anderen Alpha-2-Agonisten
wurden Symptome wie z.B. Hypotonie,
Asthenie, Erbrechen, Lethargie, Sedierung,
Bradykardie, Arrhythmie, Miosis, Apnoe, To-
nusverminderung, Hypothermie, Atemde-
pression und Krampfanfall berichtet.

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle von schwerwiegenden Ne-
benwirkungen nach versehentlicher Einnah-
me von Brimonidin durch Kinder und Ju-
gendliche veröffentlicht bzw. beschrieben.
Bei den Betroffenen kam es zu Symptomen
einer ZNS-Dämpfung, die typischerweise in
vorübergehendem Koma oder reduziertem
Bewusstseinsgrad, Lethargie, Somnolenz,
Tonusverminderung, Bradykardie, Hypother-
mie, Blässe, Atemdepression und Apnoe
bestanden, und die Aufnahme auf eine In-
tensivstation teilweise mit Intubation erfor-
derlich machten. Alle Patienten erholten sich
den Berichten zufolge vollständig, in der
Regel innerhalb von 6–24 Stunden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sympa-
thomimetika in der Glaukomtherapie
ATC-Code: S01EA05

Brimonidin ist ein α_2 -Adrenorezeptor-Ago-
nist mit 1000-mal höherer Selektivität gegen-
über dem α_2 -Adrenorezeptor als gegenüber
dem α_1 -Adrenorezeptor. Diese Selektivität
hat keine Mydriasis zur Folge und es kommt
nicht zur Vasokonstriktion in Mikrogefäßen
xenogener Transplantate menschlicher Re-
tinazellen.

Die topische Anwendung von Brimonidin-
tartrat verringert den intraokularen Druck
(IOD) beim Menschen mit minimalen Aus-
wirkungen auf die kardiovaskulären oder
pulmonalen Parameter. Bei Patienten mit
Bronchialasthma liegen nur begrenzte Da-
ten vor. Bei diesen Patienten wurden keine
Nebenwirkungen beobachtet.

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

Fluorometrische Studien an Tieren und Men-
schen geben Grund zu der Annahme, dass
Brimonidintartrat einen 2-fachen Wirkme-
chanismus besitzt. Man nimmt an, dass
Brimonidin den IOD durch Reduzierung
der Bildung von Augenammerwasser und
durch Erhöhung des uveoskleralen Abflus-
ses verringert.

Klinische Studien zeigen die Wirksamkeit
von Brimonidin in Kombination mit topi-
schen Betablockern. Kurzzeitstudien zeigen
ferner eine klinisch relevante additive Wir-
kung 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 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 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 Einmaldosis 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 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 Potenzial 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 (Ph.Eur.), Poly(vinylalkohol), Gereinigtes Wasser, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 4 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen innerhalb von 28 Tagen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer Tropfflaschen (LDPE) mit durchsichtiger Tropfenspitze (35 µl, LDPE) und weißer Kappe (HDPE) auf der Tropfenspitze.

Originalpackung mit 5 ml, 3 × 5 ml und 6 × 5 ml Augentropfen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

69992.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

4. Dezember 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

9. Dezember 2013

10. Stand der Information

August 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin