

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Brimonidin-STADA® 2 mg/ml Augentropfen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

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

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

Dosierung

Dosierungsempfehlung bei Erwachsenen (einschließlich älterer Patienten)

Es wird empfohlen, 2-mal täglich 1 Tropfen Brimonidin-STADA® mit einem zeitlichen Abstand von ca. 12 Stunden in das/die betroffene/n Auge/n einzutropfen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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 Brimonidin bei Kindern wurden nicht nachgewiesen.

Art der Anwendung

Wie bei allen Augentropfen, wird empfohlen, unmittelbar nach dem Eintropfen der Lösung, mit der Fingerkuppe am der Nase zugewandten Augenwinkel die Tränenkanälchen 1 Minute abzdrukken (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.

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. tricyclische 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.

Sonstiger Bestandteil

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.

Bei längerer Anwendung sollten die Patienten überwacht werden.

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. tricyclische 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, Opiate, 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, Methyphenidat, 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 potentielle 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 22–25% 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.

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

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen/Arrhythmien (einschließlich von Bradykardie und Tachykardie).

Erkrankungen des Nervensystems

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

Augenerkrankungen

Sehr häufig: Augenreizungen, einschließlich allergischer Reaktionen (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, Bindehautödem und -absonderungen, Augenschmerzen und tränenendes Auge), Photophobie, Hornhauterosionen und -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: Hypertonie, Hypotonie.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden 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 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, Gesichtssödem, Pruritus, Hautausschlag und Vasodilatation.

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

Ophthalmologische Überdosierung (bei Erwachsenen)

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

Systemische Überdosierung bei versehentlicher 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 Hypotonie berichtet. Es wurde berichtet, dass der hypotensiven Episode eine Rebound-Hypertonie 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 Alpha-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

Es wurden Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen nach versehentlicher Einnahme von Brimonidin durch Kinder und Jugendliche 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, Hypothermie, Blässe, Atemdepression und Apnoe bestanden und die Aufnahme auf eine Intensivstation mit eventueller Intubation erforderlich 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: Sympathomimetika in der Glaukomtherapie
ATC-Code: S01EA05

Brimonidin ist ein $\alpha 2$ -Adrenorezeptor-Agonist mit 1000-mal höherer Selektivität gegenüber dem $\alpha 1$ -Adrenorezeptor.

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 ein 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 Augenkammerwasser 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

Allgemeine Charakteristika

Nach der 2-mal täglichen okularen Anwendung einer 0,29%-igen Lösung über 10 Tage waren die Plasmakonzentrationen niedrig (der mittlere C_{max}-Wert lag bei 0,06 ng/ml). Nach mehrfachem 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%, 0,29% und 0,59% wurden für die maximale Plasmakonzentration und die AUC eine Dosisproportionalität ohne bedeutende Abweichungen beobachtet.

Charakteristika bei bestimmten 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 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 Potential 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

5 ml Lösung in weißen Tropfflaschen aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) mit einer durchsichtigen Tropfspitze (35 Mikroliter) aus Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) und einer weißen Kappe auf der Tropfspitze aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE).
Originalpackung mit:
5 ml, 3 × 5 ml, 6 × 5 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

69991.00.00

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

Mai 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin